

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/20, 9/00, 9/70, 31/485	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/26763 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06529 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. November 1997 (21.11.97) (30) Prioritätsdaten: 196 52 268.4 16. Dezember 1996 (16.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CREMER, Karsten [DE/DE]; Vorgebirgsstrasse 47, D-53119 Bonn (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	
(54) Title: ACTIVE SUBSTANCE CARRIER FOR RELEASING APOMORPHINE INTO THE BUCCAL CAVITY (54) Bezeichnung: WIRKSTOFFTRÄGER FÜR DIE FREISETZUNG VON APOMORPHIN IN DER MUNDHÖHLE (57) Abstract <p>The invention concerns a medicament preparation with a flat, foil-, paper- or wafer-like presentation for the application and release of active substances into the buccal cavity. The preparation is characterized in that it contains apomorphine or one of its therapeutically suitable salts.</p> (57) Zusammenfassung <p>Eine Arzneizubereitung mit flacher, folien-, papier- oder oblatenförmiger Darreichungsform zur Applikation und Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle ist gekennzeichnet durch einen Gehalt an Apomorphin oder einem seiner therapeutisch geeigneten Salze.</p>		

Wirkstoffträger für die Freisetzung von Apomorphin in der Mundhöhle

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Arzneizubereitung zur Applikation von Wirkstoffen im Bereich der Mundhöhle bzw. der Mundschleimhaut. Sie betrifft insbesondere eine Zubereitung, die flach und als folien-, papier- oder oblatenartige Darreichungsform ausgestaltet ist.

Flache Wirkstoffträger wurden bereits für verschiedene Zwecke entwickelt und hergestellt. Als grundlegend für diese Darreichungsform kann die DE-OS 27 46 414 angesehen werden, die ein folienartiges Band aus Wirkstoff, Bindemittel und weiteren Hilfsstoffen beschreibt, bei dem aufgrund homogener Dicke und Dichte ein direkter Zusammenhang zwischen einer Längeneinheit des Bandes und der darin enthaltenen Wirkstoffdosis besteht. Die Vorteile der kontinuierlichen Dosierbarkeit wurden auch von anderen Anmeldern erkannt und in speziellen Einzelvarianten beschrieben. So beansprucht DE-PS 36 30 603 ein flächiges Trägermaterial z.B. in Form eines Trennpapieres mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei letztere nach Vorteilung in Dosisseinheiten vom Trägermaterial dosisweise abzuziehen ist.

Die Praktikabilität des flachen Formates im allgemeinen sowie die Vorteilhaftigkeit bei der Herstellung der Darreichungsform und bei der Dosierung unter ihrer Anwendung wurden im Stand der Technik erkannt. Darüber hinaus las-

Mund behalten werden, bis sie makroskopisch zerfallen sind, kann nicht davon ausgegangen werden, daß sie deshalb bereits ihren Wirkstoff freigesetzt haben, wohingegen flache, film- oder papierartige Wirkstoffträger hierzu innerhalb von wenigen Sekunden bis Minuten nach ihrer Applikation in der Lage sind. Insofern sind letztere geeignet, Wirkstoffe schneller in den Organismus einzubringen als mit Tabletten, und lassen sich vorteilhafterweise dann einsetzen, wenn ein schneller Wirkungseintritt notwendig oder besonders wünschenswert ist, also etwa bei der Verabreichung von Analgetika, Antiallergika, Antitussiva, Antiemetika, Wirkstoffen gegen Angina pectoris, Migräne, Hypotonie usw.

Trotz dieser klaren Vorteile haben sich solche flachen Darreichungsformen bisher kaum durchgesetzt. Offensichtlich reicht für viele Hersteller von Pharmazeutika der Nutzen gegenüber konventionellen Darreichungsformen nicht aus, um Produkte dieser Art mit den gebräuchlichen Wirkstoffen zu entwickeln und deren arzneimittelrechtliche Zulassung zu betreiben, was mit erheblichem Aufwand und hohen Kosten verbunden ist. Darüber hinaus können vorhandene Produktionsmaschinen und existierendes Know-how für diese neuartigen Produkte nicht genutzt werden; ein hoher Investitionsbedarf würde entstehen. Trotz der oben beschriebenen Vorteile von flachen, film- oder papierartigen Darreichungsformen ist der therapeutische und/oder wirtschaftliche Nutzen bei der Verabreichung von gängigen, auch peroral applizierbaren Wirkstoffen im Vergleich zu konventionellen Tabletten nicht so groß, daß er die

"off-Phasen" eignet sich der Wirkstoff Apomorphin, ein potenter Dopamin-Agonist. Allerdings muß Apomorphin hierzu subcutan injiziert werden, da es nach peroraler Gabe kaum bioverfügbar ist, also nur in einem sehr geringen Ausmaß von wenigen Prozent der eingenommenen Dosis im Blutkreislauf erscheint. Der Grund für die mangelnde Bioverfügbarkeit liegt vermutlich im weitgehenden Abbau der Substanz während der ersten Leberpassage nach der gastrointestinalen Resorption ("First-pass Effekt").

Eine Möglichkeit, den First-pass Effekt bei der oralen Verabreichung zu umgehen, besteht darin, den Wirkstoff bereits an der Mundschleimhaut zur Resorption zu bringen. Wirkstoff, welcher hier ins Blut übertritt, muß nicht als erstes das Pfortadersystem und damit in konzentrierter Form die den Wirkstoff metabolisierende Leber passieren, um in den zentralen Körperkreislauf zu gelangen. Voraussetzung für eine buccale oder sublinguale Applikation ist jedoch die ausreichende Permeabilität der oralen Mucosa für den Wirkstoff unter Berücksichtigung der notwendigen Dosis. Die Permeabilität wiederum hängt in hohem Maße von den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes ab. Eine buccale oder sublinguale Verabreichung von Apomorphin erscheint wegen der damit zu vermeidenden Injektionen für die Patienten als sehr erstrebenswert.

Verschiedene Forschungsgruppen haben daher in den letzten Jahren versucht, Apomorphin über die Mundschleimhaut zu applizieren. Tatsächlich konnte in mehreren voreinander unabhängigen Versuchen eine relevante absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Gabe nachgewiesen werden, so

genau diese Problematik auch die hohe Variabilität, die in den oben genannten Studien zu beobachten ist.

Völlig anders gestaltet sich die Applikation von Apomorphin mit Hilfe einer Arzneizubereitung nach Anspruch 1. Diese Darreichungsform kann bei der Applikation direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt gebracht werden. Durch die flächige Ausgestaltung befindet sich sofort nach der Applikation etwa die Hälfte der ohnehin großen Oberfläche der Darreichungsform unmittelbar auf der Mucosa. Das freigesetzte Apomorphin findet also für den Eintritt in den Körper zwei besonders günstige Faktoren vor, nämlich eine kurze Diffusionsstrecke und eine große Diffusionsfläche. Hierdurch wird der Anteil an Apomorphin herabgesetzt, der verschluckt wird, was bei anderen Wirkstoffen nicht sonderlich problematisch wäre. Bei Apomorphin jedoch ist das Verschlucken von Wirkstoff möglichst zu vermeiden oder herabzusetzen, da verschlucktes Apomorphin aus den oben dargelegten Gründen unwirksam bleibt.

Bereits bei der einfachsten erfindungsgemäßen Ausgestaltung als schnellzerfallende Arzneiform, also mit einer Zerfallszeit von bis zu 15 min nach Applikation oder nach dem Einbringen in wässrige Medien, zeigte sich bei einer Versuchsperson die Überlegenheit eines apomorphinhaltigen Filmes gegenüber einer apomorphinhaltigen Tablette.

Ein verbesserter Kontakt der erfindungsgemäßen Arzneizubereitung mit der Mundschleimhaut läßt sich durch die Auswahl der Hilfsstoffe herbeiführen. Von bestimmten

bailität der Schleimhaut, sondern auch von der Kontaktzeit ab. Um eine größere Wirkstoffmenge über die relativ geringflächige Mundschleimhaut in den Körper gelangen zu lassen, kann es notwendig sein, eine lange Kontaktzeit zu erlauben, was jedoch voraussetzt, daß die Zubereitung nicht zu rasch zerfällt, sondern durch den Zusatz von in Speichelflüssigkeit schwer- oder langsamlöslichen Hilfsstoffen den Wirkstoff über die gewünschte Zeitdauer freisetzt. Geeignete Hilfsstoffe können beispielsweise filmbildende Polymere mit geringer Wasserlöslichkeit sein wie etwa Ethylcellulose, Celluloseacetat, hochhydrolysierter Polyvinylalkohol und viele andere mehr.

Die Verabreichung von Apomorphin führt in der Regel zu unerwünschten Nebeneffekten. An erster Stelle sind Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall zu nennen. Diese Nebenwirkungen sind als gravierend und therapielimitierend anzusehen. Es ist jedoch bekannt, daß die gleichzeitige Gabe von antiemetisch wirkenden Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid, insbesondere jedoch Domperidon, das Auftreten dieser Nebenwirkungen verhindern oder sie abmildern kann, ohne daß dabei die Anti-Parkinson-Wirkung von Apomorphin verlorenggeht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält daher als Wirkstoffe Apomorphin in Kombination mit einem Dopamin-Antagonisten in einer Kombination.

Beispiel 2:

135,8 g	H ₂ O
35,7 g	Polyvinylalkohol
9,9 g	TiO ₂
46,5 g	SiO ₂
20,0 g	Glycerin (85 %)
50,0 g	Apomorphin HCl
4,8 g	Aroma
3,2 g	Süßstoff
8,0 g	Säuerungsmittel

H₂O in einem beheizbaren, evakuierbaren Ansatzgefäß vorlegen und TiO₂ darin dispergieren. Polyvinylalkohol und Apomorphin HCl unter Rühren einstreuen und unter Erwärmen auf ca. 80°C homogenisieren. Masse im Vakuum entgasen. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur SiO₂, Glycerol, Aroma, Süßstoff und Säuerungsmittel zugeben und homogenisieren. Masse unter Vakuum entgasen. Masse mit Hilfe einer Rakel auf geeignetes Trägermaterial ausstreichen und bei 80°C 30 min trocknen. Dosisseinheiten mit einem Henkel-locheisen ausstanzen.

7. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie dosisweise vorzerteilt vorliegt und direkt mit der Mundschleimhaut in Kontakt bringbar ist.

8. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Kontakt mit flüssigen Medien rasch zerfallend ausgebildet ist.

9. Arzneizubereitung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie Mittel für eine retardierende Wirkstofffreisetzung enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International

Application No

PCT/EP 97/06529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3972995 A	03-08-76	NONE	
WO 9528930 A	02-11-95	AU 2295895 A	16-11-95
		CA 2188385 A	02-11-95
		EP 0758895 A	26-02-97
		JP 9512273 T	09-12-97

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Zeichen

PCT/EP 97/06529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3972995 A	03-08-76	KEINE	
WO 9528930 A	02-11-95	AU 2295895 A	16-11-95
		CA 2188385 A	02-11-95
		EP 0758895 A	26-02-97
		JP 9512273 T	09-12-97